

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“TÍTULO DE LA TESIS”

**CORRELACIÓN DIRECTA ENTRE VOLUMEN DE INFARTO CEREBRAL
ISQUÉMICO MEDIDO EN RESONANCIA MAGNÉTICA Y NIVELES SÉRICOS
DE NEUROFILAMENTO.**

Por

DR. JOSE LUIS OSSA NÁJERA

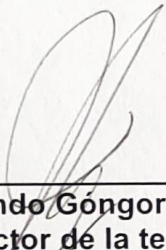
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Febrero, 2021

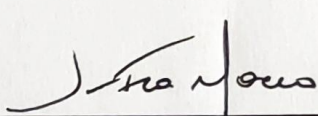
"TÍTULO DE LA TESIS"

**CORRELACIÓN DIRECTA ENTRE VOLUMEN DE INFARTO CEREBRAL
ISQUÉMICO MEDIDO EN RESONANCIA MAGNÉTICA Y NIVELES SÉRICOS
DE NEUROFILAMENTO.**

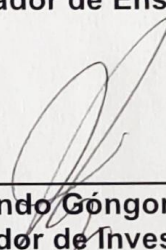
Aprobación de la tesis:



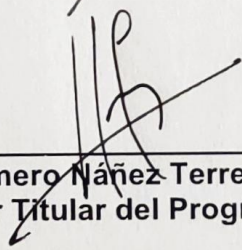
Dr. Fernando Góngora Rivera
Director de la tesis



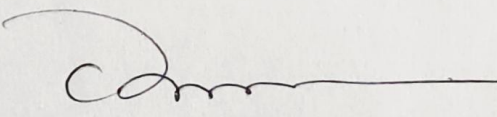
Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos
Coordinador de Enseñanza



Dr. Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación



Dr. Homero Nández Terreros
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo de tesis a todos los que me han apoyado no solamente en esta investigación si no en todos los caminos que he recorrido. A mis padres, por ser un ejemplo de esfuerzo, por guiarme y por poner los cimientos de mis ideales. A mi director de tesis, el Dr. Fernando Góngora, por su apoyo, paciencia y atención en estos años. A mi esposa Brenda y a nuestra hija Aurora, porque llevándolas en mente y corazón, son el motivo para salir adelante ante cualquier adversidad.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	5
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	20
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	25
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	30
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	34
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	39

Capítulo IX

9. ANEXOS (ejemplo)	42
---------------------------	----

9.1 Carta de Consentimiento	48
-----------------------------------	----

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	50
------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características de los participantes	14
2. Correlación entre volumen de infarto cerebral y neurofilamento como variables categóricas divididas.....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Descripción gráfica de los valores del neurofilamento	15
2. Comportamiento de los valores de la transformación logarítmica del NfL	15
3. Valor de NfL por día de toma de muestra	16
4. Distribución del volumen de infarto cerebral	16
5. Gráfica de dispersión del volumen de infarto cerebral por etiología.....	17
7. Correlación entre volumen de infarto cerebral y NfL como variables continuas	18
8. Correlación entre la concentración de NfL y el resultado en la escala NIHSS	18
9. Concentración de NfL por etiología de infarto cerebral	19
10. Correlación entre concentración de NfL y la edad de los pacientes ...	19
11. Correlación entre concentración de NfL y el resultado en la ERM a los 3 meses	20
12. Correlación entre volumen de infarto cerebral y NIHSS	20

LISTA DE ABREVIATURAS

eRm Escala de Rankin Modificada

ELA Esclerosis Lateral Amiotrófica

HSA Hemorragia subaracnoidea

IC Infarto cerebral

LCR Líquido Cefalorraquídeo

NfL Neurofilamento

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

SNC Sistema Nervioso Central

CAPÍTULO I

1. Resumen

Antecedentes

La concentración de neurofilamento (NfL) en sangre ha sido propuesta como un biomarcador de daño neuroaxonal. Distintas condiciones neurológicas pueden elevar sus niveles, pero su importancia en el infarto cerebral isquémico aún permanece indefinida. Con el objetivo de describir su comportamiento en esta patología, en este estudio se realizó una correlación entre los niveles de NfL y el volumen de infarto cerebral.

Métodos

Estudio retrospectivo. Se utilizaron muestras de sangre almacenadas e información de los pacientes de una cohorte longitudinal prospectiva. Se incluyeron un total de 59 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral isquémico. Los niveles de NfL se analizaron en sangre con el kit LS-F6701 mediante técnica ELISA. El volumen de infarto cerebral fue medido en resonancia magnética utilizando el software 3D-Slicer. Los niveles de NfL fueron correlacionados con (I) volumen de infarto cerebral, (II) severidad del infarto cerebral calculado con la escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), (III) pronóstico funcional a los tres meses medido con la escala de Rankin modificada. El análisis de las variables se realizó utilizando el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Los niveles de NfL en sangre se correlacionaron de manera positiva con el volumen de infarto cerebral (r. Spearman 0.25, $p=0.05$) y con la escala de severidad clínica NIHSS (r. Spearman 0.27, $p=0.039$). El pronóstico funcional a los tres meses después del infarto cerebral no fue asociado con los niveles de NfL.

Conclusión

La presencia y la cantidad de daño neuroaxonal estimado por los niveles en sangre de NfL correlacionaron con el volumen de infarto cerebral y la severidad clínica. No encontramos asociación entre NfL y el pronóstico a los tres meses.

CAPÍTULO II

2. Introducción

El infarto cerebral isquémico se ha definido tradicionalmente como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a una afección neurológica focal, y que persiste más de 24 horas, sin otra causa aparente distinta del origen vascular. (1)

En México no se cuenta con suficiente información y registros nacionales demográficos de esta patología. (2) Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía en 2002, se señala al infarto cerebral como la segunda causa de muerte, alcanzando un 9.7% de las 55 millones de defunciones lo que equivale a 5.5 millones de personas. (3)

El primer estudio que se llevó a cabo sobre incidencia de infarto cerebral en México, estimó que ocurren alrededor de 230 casos de infarto cerebral por cada 100,000 habitantes mayores de 35 años y una prevalencia de ocho casos por cada 1,000 habitantes. (4)

La incidencia del infarto cerebral aumenta con la edad y se asocia a la presencia de factores de riesgo tales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, dislipidemias, obesidad, tabaquismo y sedentarismo entre otros. (2)

En el periodo de 2002 y 2004 se realizó un registro de 2,038 pacientes con infarto cerebral isquémico agudo. Se excluyeron 38 pacientes ya sea por carecer de tomografía computarizada que permitiera confirmar el diagnóstico y definir el tipo de evento vascular cerebral o porque el reporte de datos era incompleto. De los 2,000 pacientes incluidos en el reporte final, 1,103 fueron mujeres (55.2%) con edad mediana de 63 años (RIC 48.5-75 años) y 897 hombres (44.8%) con edad mediana de 64 años (RIC 50-75 años). (5)

De los 2,000 pacientes con infarto cerebral, 97 correspondieron a ataque isquémico transitorio (4.9%), 1,037 a infarto cerebral isquémico (51.9%), 566 a hemorragia intracerebral (28.3%), 240 a hemorragia subaracnoidea (HSA) (12.0%; siendo 7% si se excluyen los centros de referencia para HSA) y 60 a trombosis venosa cerebral (3.0%). (5)

Se calcula que en 2015 murieron a causa de enfermedades cardiovasculares 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones por infarto cerebral. (6)

Los neurofilamentos son componentes del citoesqueleto de las neuronas, particularmente abundantes en los axones. Sus funciones incluyen la provisión de soporte estructural y el mantenimiento del tamaño, la forma y el calibre de los axones (7, 8). Los neurofilamentos pertenecen a la familia de filamentos intermedios, comprende tres subunidades; cadena ligera de neurofilamento (NF-L),

medio de neurofilamento (NF-M) y neurofilamento pesado (NF-H). La nomenclatura ligera (~ 68 kDa), -medio (~ 145 kDa), - y pesada (~ 200 kDa) se refiere al peso molecular de los filamentos (9, 10).

Después del daño axonal en el sistema nervioso central (SNC), las proteínas de neurofilamento liberadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) proporcionan información sobre daño axonal y muerte neuronal. El subtipo más ampliamente estudiado en este contexto es NF-L. Dado que los neurofilamentos se encuentran en el citoplasma de las neuronas, todas las enfermedades que conducen al daño neuronal y axonal pueden aumentar sus niveles en LCR.

En estudios con animales, los niveles de NF-L se han utilizado como marcador de daño axonal durante décadas (11). En humanos, los neurofilamentos se usaron por primera vez como marcadores de daño neuronal en un estudio de 12 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y 11 pacientes con enfermedad de Alzheimer (12).

El campo de la investigación de neurofilamentos se está expandiendo rápidamente y los niveles de neurofilamentos se están investigando como marcadores de actividad y progresión de la enfermedad en una serie de afecciones neurológicas diferentes que incluyen infarto cerebral (13), ELA (14), demencia frontotemporal (15) y EM (16). Recientemente, también se ha sugerido que el NF-L puede estar asociado con trastornos paraneoplásicos del SNC (17) y trastornos del sistema nervioso periférico (18).

Los biomarcadores de la actividad de la enfermedad o la progresión de la discapacidad son una necesidad insatisfecha en diversas afecciones neurológicas. Un biomarcador con una sensibilidad y especificidad alta nos debe orientar sobre la etapa de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, un biomarcador no necesita ser específico de la enfermedad. Ahora está claro que el NF-L elevado ocurre en varios trastornos neurológicos y los niveles dependen de la edad (16, 19). Sin embargo, el aumento del nivel de NF-L parece reflejar el daño neuronal en curso, independientemente de la patología subyacente, lo que lo convierte en un biomarcador potencialmente interesante (16

CAPÍTULO III

3. Hipótesis

Los niveles de neurofilamento en sangre se correlacionan directamente con el volumen del infarto cerebral agudo.

Hipótesis nula

Los niveles de neurofilamento en sangre no se correlacionan directamente con el volumen del infarto cerebral agudo

CAPÍTULO IV

4. Objetivo

- Determinar el valor de la medición de neurofilamento para su uso como marcador de infarto cerebral agudo.

Objetivos específicos

- Determinar la relación entre los niveles de neurofilamento y volumen
- Asociar niveles de NfL y la severidad clínica del paciente.

CAPÍTULO V

5. Materiales y Métodos

Es un estudio retroelectivo. La información fue tomada de una cohorte longitudinal prospectiva de título “Asociación entre infarto cerebral isquémico y la placa carotídea con la severidad de periodontitis” con clave de registro: NR18-00002

Cuando los sujetos fueron enrolados en el protocolo con clave NR18-00002, fueron seleccionados a su ingreso a la sala de urgencias del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Se incluyeron para nuestro estudio 59 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de tipo isquémico, confirmado por resonancia magnética cerebral y que fueran mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes que tengan antecedente de infarto cerebral, con conversión hemorrágica del infarto, que hayan recibido trombólisis o que hubieran presentado traumatismo craneoencefálico. Se eliminaron pacientes con muestra insuficiente de sangre para su análisis.

Como abordaje diagnóstico y para evaluación pronóstica de los pacientes con infarto cerebral se les realizó, ultrasonido Doppler carotídeo, holter de 24 horas, ecocardiograma transtorácico y se aplicaron escalas como NIHSS. Se contactó a los pacientes de manera telefónica para realizarles la escala de Rankin Modificada a los 3 meses.

Para nuestro estudio de investigación se utilizaron muestras de sangre, las cuales se mantenían refrigeradas a -80°C para el análisis cuantitativo de NfL con el kit LS-F6701 mediante técnica ELISA.

Se solicitó la autorización para el análisis de las muestras por medio de consentimiento informado directamente del sujeto de investigación o bien, en el caso de que el paciente sea incapaz de otorgarlo, se solicitará el consentimiento a su familiar/cuidador. Se contactará a los pacientes por vía telefónica y se pactará una reunión para explicar el estudio de investigación ya sea en su domicilio o en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Una vez analizadas las muestras para determinación del neurofilamento, se desecharán en una bolsa roja de polipropileno con el Símbolo Universal de Riesgo Biológico.

Definición de variables

Infarto cerebral agudo: Se refiere al daño vascular causado por la hiperplasia de la capa muscular de las arterias, por la disminución en el aporte de sangre inadecuado (isquemia) al cerebro, en relación o no al proceso de aterosclerosis, el cual es confirmado mediante resonancia magnética cerebral. (2)

Hipertensión arterial sistémica: es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras \geq

140/90 ml/Hg (NOM-030-SSA2-1999). Es producto del incremento de la resistencia vascular periférica y se traduce en daño vascular sistémico. (21)

Tabaquismo: Es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos: la nicotina. (22)

Diabetes mellitus: es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas. También se acompaña de anormalidades en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos. (23)

Análisis estadístico e interpretación

En la estadística descriptiva se reportan frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil). Se realizó una transformación logarítmica del NfL (\log_{10}) con el objetivo de conseguir una distribución normal.

Para medir la distribución de la muestra se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizará la prueba de correlación de Spearman según su distribución. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar diferencias significativas entre grupos.

Se consideró el valor de $P < 0.05$ como significativo. Se utilizó el software Stata para el análisis de los datos.

CAPÍTULO IV

6. Resultados

Entre enero de 2018 y noviembre de 2019, se enrolaron en el estudio según las características antes descritas un total de 59 pacientes para el análisis de los datos. Entre estos, 36 pacientes eran mujeres (61.02 %) y 23 eran hombres (38.98%). Encontramos una concentración media de NfL en suero de 13.57 pg/ml (0.31-171.44). Una media de volumen de infarto cerebral de 31.12 cm³ (0.81-215.63), media de NIHSS a su ingreso 8.72 (1-23) y media en eRM de 2.57 (0-6). Según su etiología contamos con 30 pacientes (50.85%) en el grupo aterotrombótico, 27 pacientes (45.76%) lacunares y 2 pacientes (3.39%) cardioembólicos. Las muestras de sangre se tomaron en promedio en el día 3 (1-12) de evolución del inicio de la presentación de síntomas. La concentración de NfL en sangre tuvo una correlación marginalmente significativa con el volumen de IC ($r=0.25$, $P=0.05$). La escala NIHSS al ingreso se correlacionó significativamente con la concentración de NfL ($r=0.27$, $P=0.039$). La escala de pronóstico en el seguimiento a los 3 meses (eRM) fue obtenida en 49 de los 59 pacientes (86%). No observamos una correlación entre eRM y la concentración de NfL ($r=0.05$, $P=0.7$). La edad se correlacionó significativamente con los niveles de NfL, con concentraciones más altas en los pacientes de mayor edad ($r=0.21$, $P=0.01$).

Encontramos mayor concentración de NfL en el grupo de etiología aterotrombótica (logNfL 2.31 pg/ml). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de NfL entre los grupos etiológicos al realizar el test de Kruskal-Wallis ($P=0.035$).

Se observó que entre mayor deterioro clínico calculado con la escala de NIHSS el volumen de infarto cerebral era de mayor tamaño, con una correlación estadísticamente significativa ($r= 0.46$, $P=0.0002$).

Tabla 1. *Características de los participantes del estudio.*

Variables	(n=59)
Sexo	
Hombres	23 (38.98%)
Mujeres	36 (61.02%)
Edad	62.37 (29-87)
Volumen de Infarto cerebral, (cm³)	31.12 (0.81-215.63)
Valor de Neurofilamento (pg/ml)	13.57 (0.31-171.44)
NIHSS ingreso*	8.72 (1-23)
Hipertensión	39 (66.1%)
Diabetes Mellitus	37 (62.71%)
Tabaquismo	24 (40.68%)
Índice de masa corporal	27.39 (17-37.3)
Día de toma de muestra**	3.74 (1-12)
ERM a los 3 meses***	2.57 (0-6)
Etiología	59 (100%)
Aterotrombótico	30 (50.85%)
Lacunar	27 (45.76%)
Cardioembólico	2 (3.39%)

**NIHSS NIH stroke scale, **Días de evolución del infarto al tomarse*

*la muestra de sangre, ***Escala de rankin modificada a los 3 meses.*

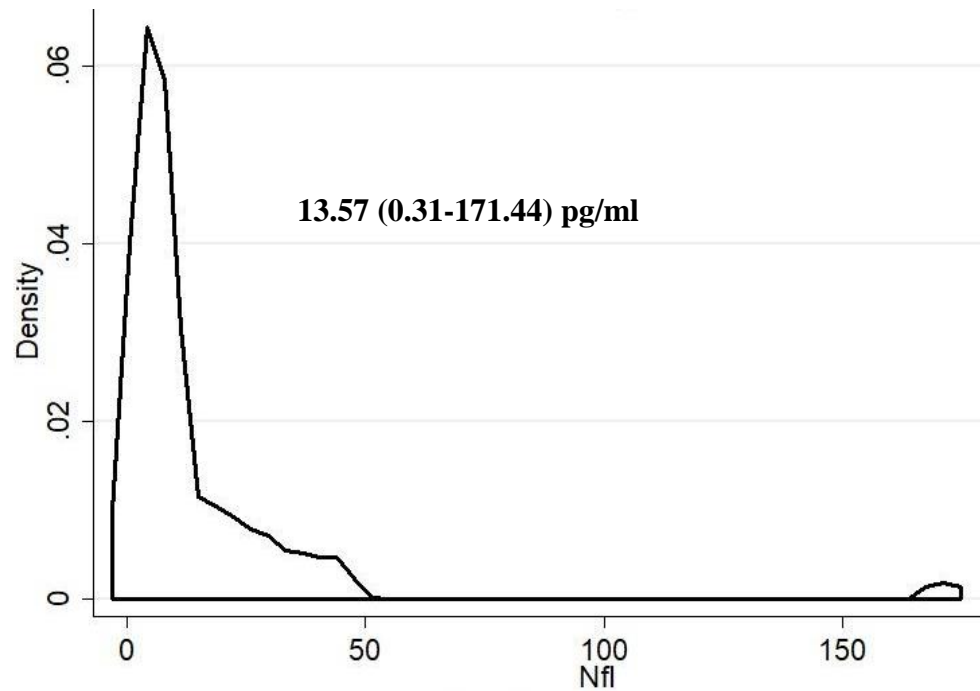


Figura 1. Descripción gráfica de los valores del neurofilamento

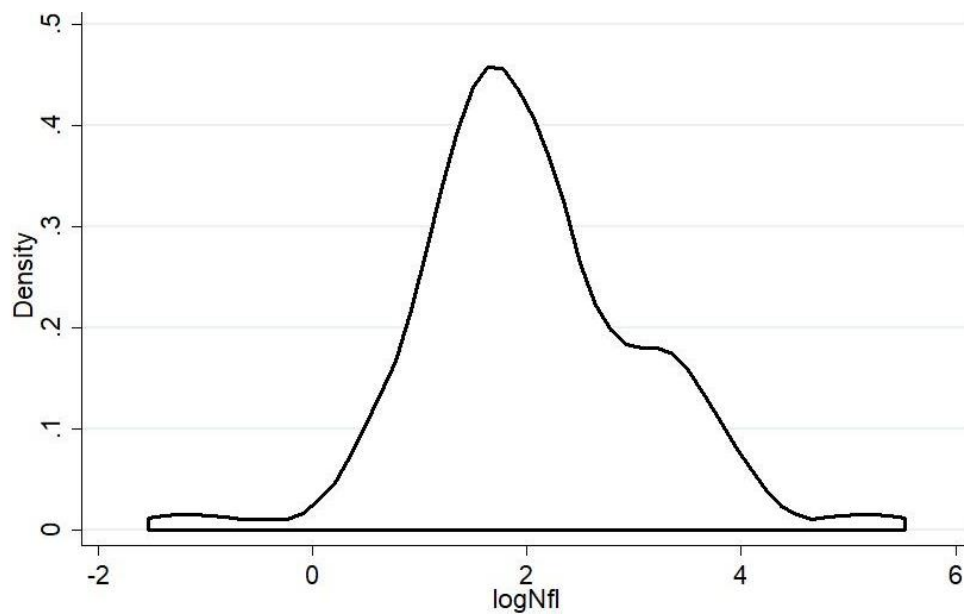


Figura 2. Comportamiento de los valores de la transformación logarítmica del NfL (\log_{10})

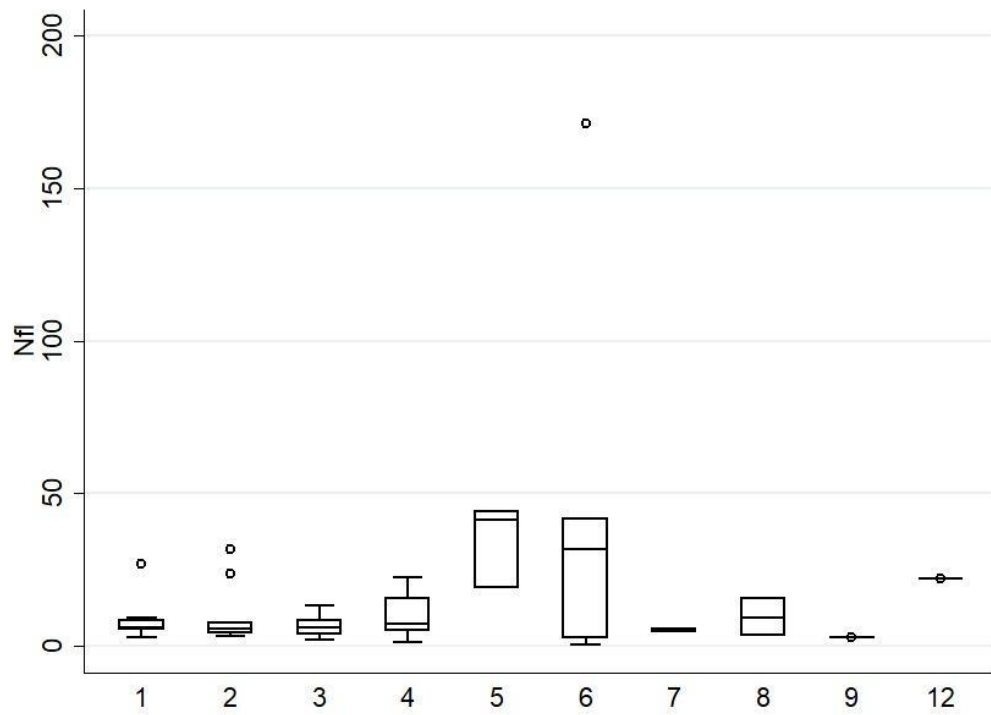


Figura 3. Valor de NfL por día de toma de muestra.

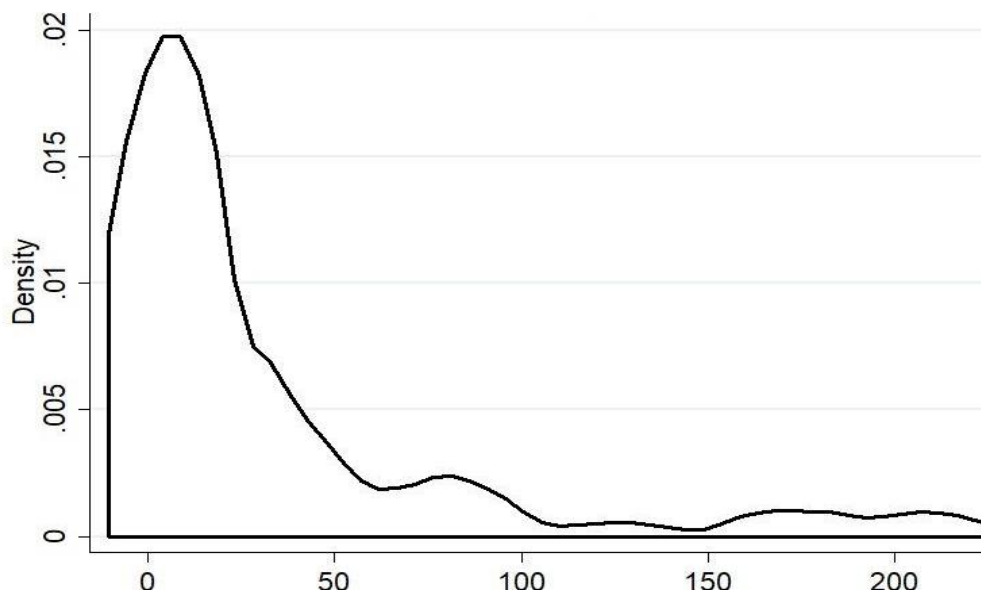


Figura 4. Distribución del volumen de infarto cerebral.

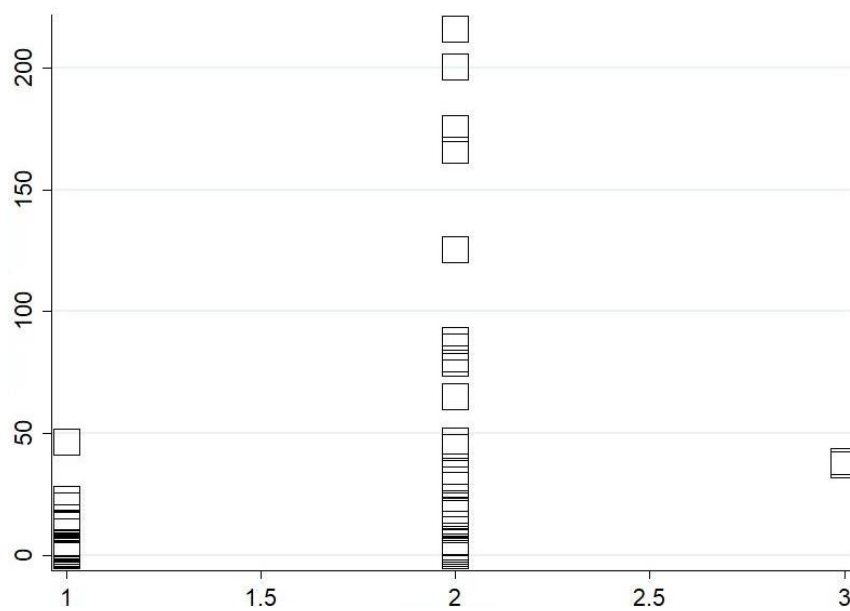


Figura 5. Gráfica de dispersión del volumen de infarto cerebral por etiología.

*1. Pequeño vaso
2. Aterotrombótico
3. Cardioembólico

NfL	Volumen de infarto cerebral			
	1	2	3	Total
1	10	6	4	20
	50.00	30.00	21.05	33.9
2	5	9	6	20
	25.00	45.00	31.58	33.9
3	5	5	9	19
	25.00	25.00	47.37	32.2
Total	20	20	19	59
	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 6. Correlación entre volumen de infarto cerebral y NfL como variables categóricas divididas (r. Spearman 0.25, P=0.05)

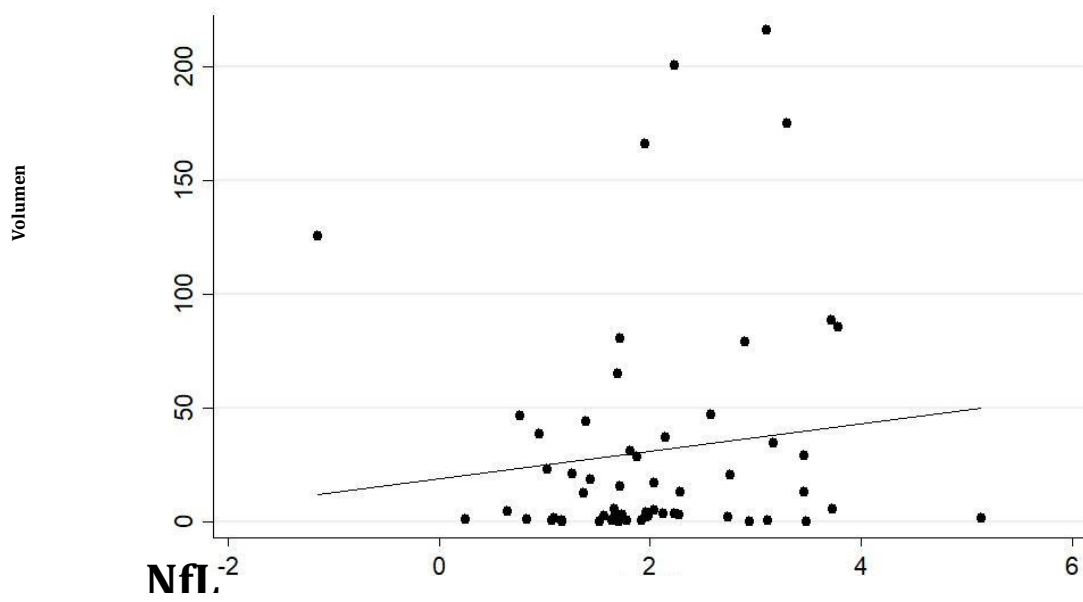


Figura 7. Correlación entre volumen de infarto cerebral y NfL como variables continuas. ($P=0.14$)

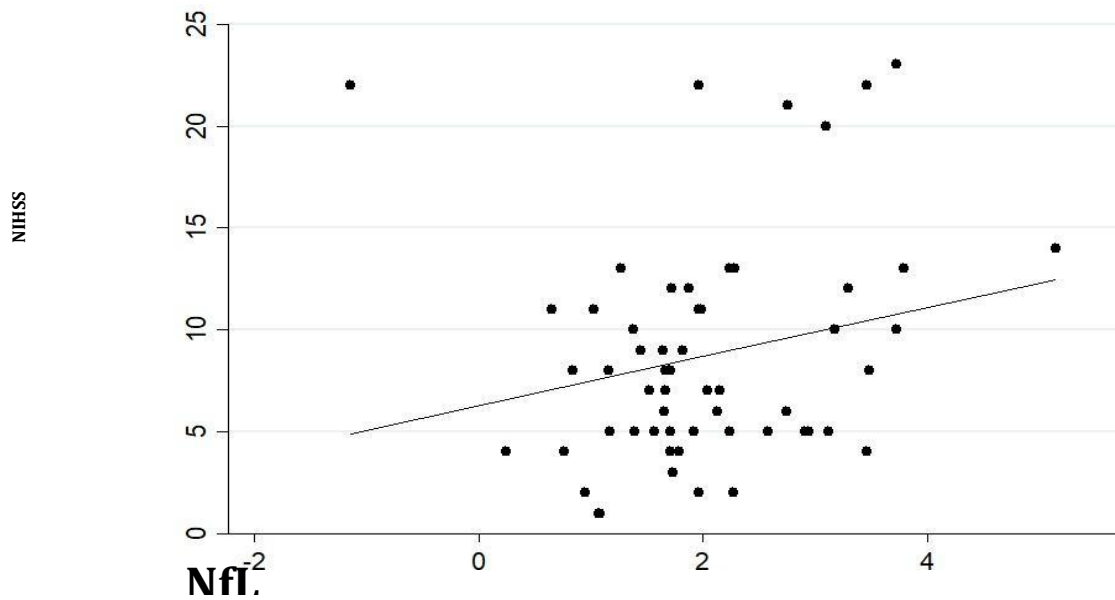


Figura 8. Correlación entre la concentración de NfL y el resultado en la escala NIHSS. (r Spearman 0.27, $P= 0.039$)

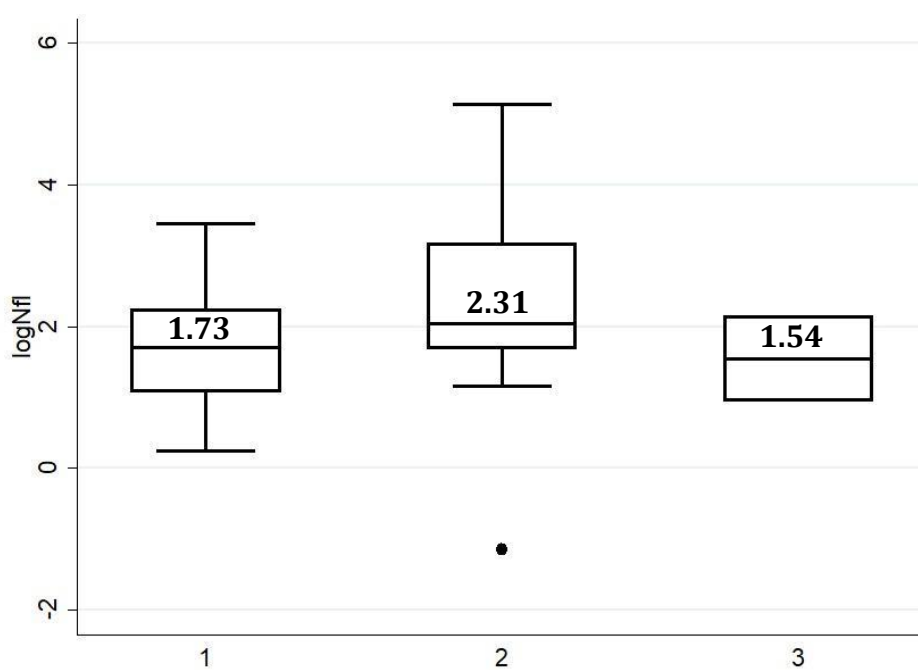


Figura 9. Concentración de NfL por etiología de infarto cerebral. ($p=0.035$)
 *1. Pequeño vaso, 2. Aterotrombótico, 3. Cardioembólico.

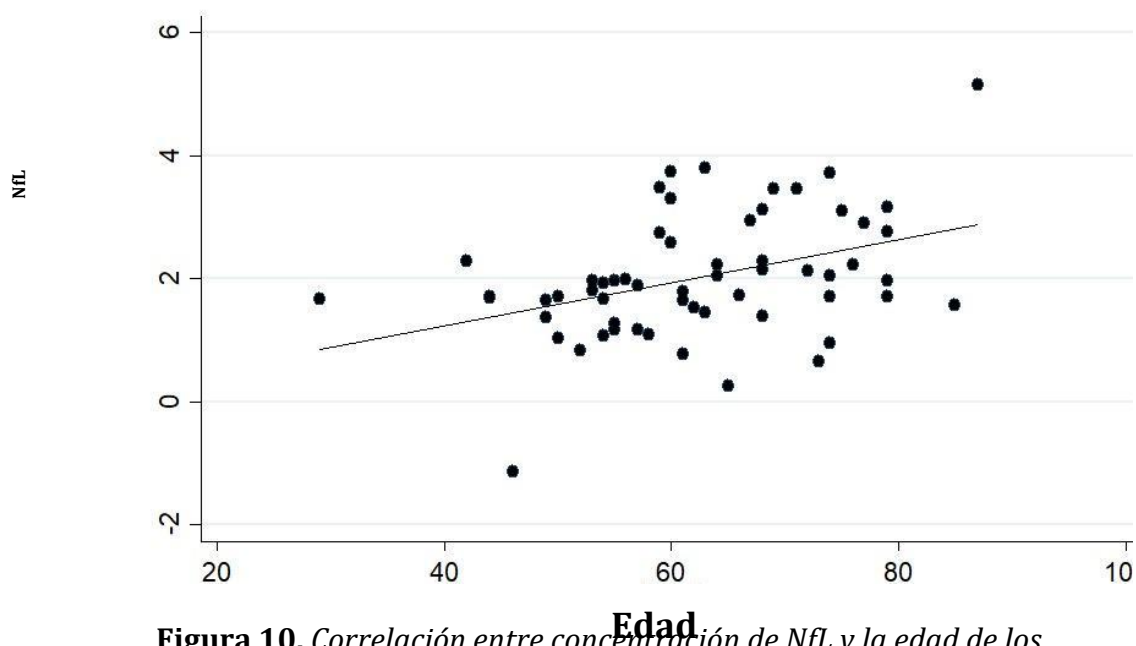


Figura 10. Correlación entre concentración de NfL y la edad de los pacientes. ($p=0.001$)

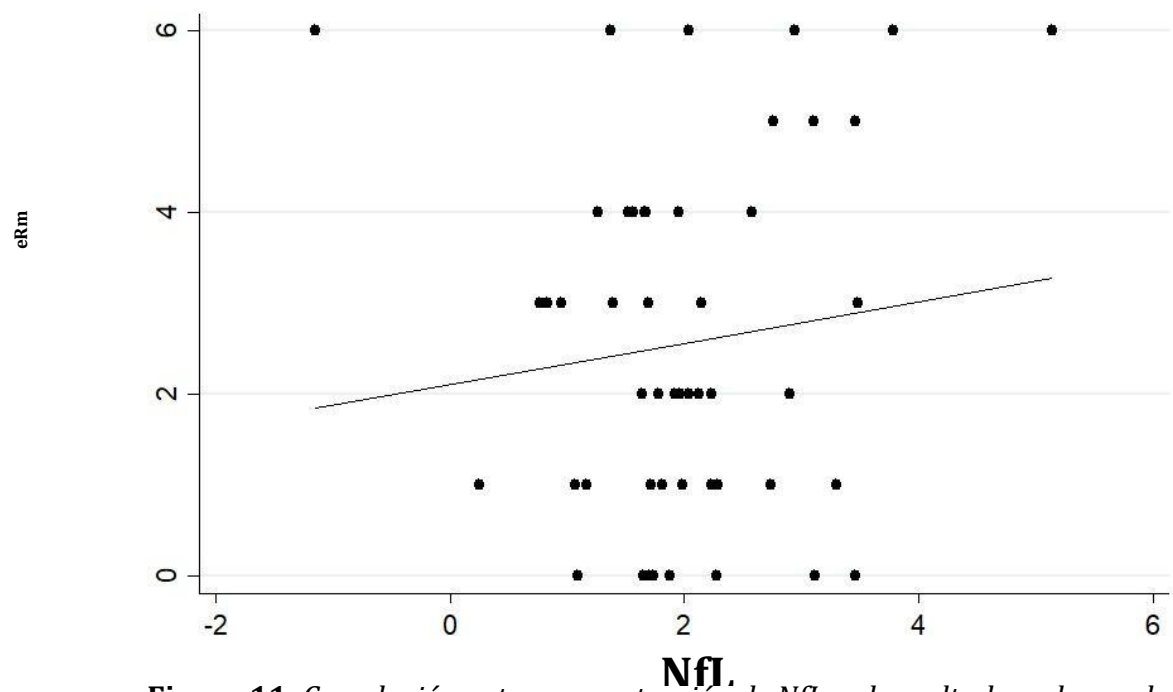
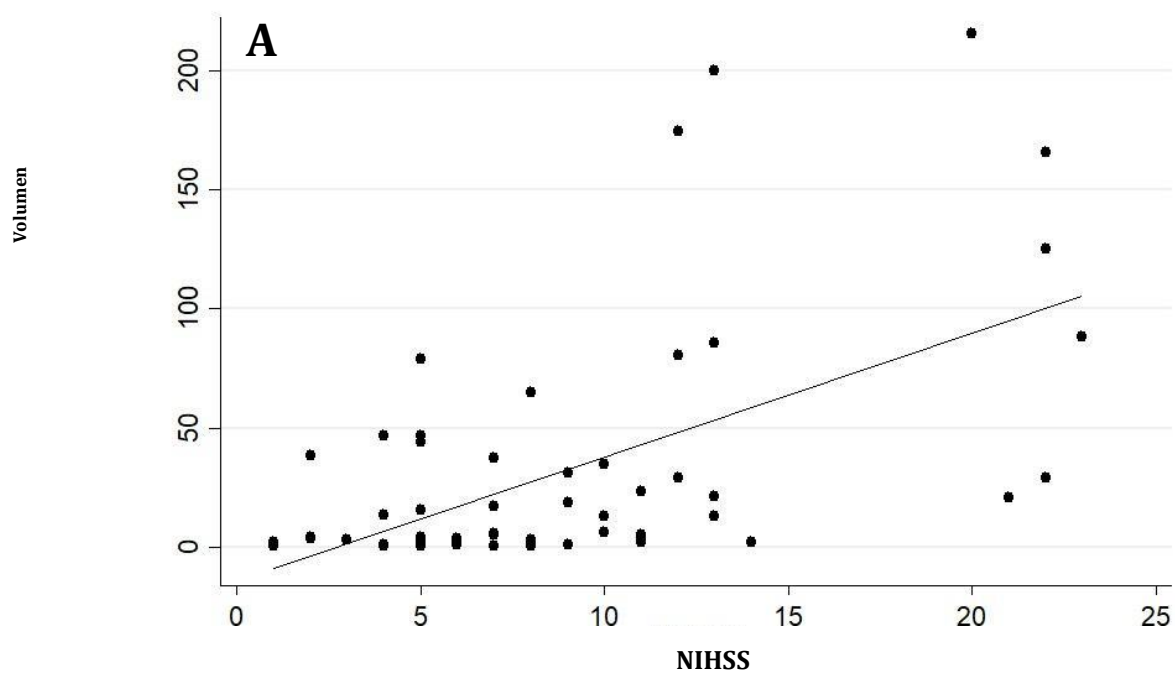


Figura 11. Correlación entre concentración de NfL y el resultado en la escala RANKIN a los 3 meses. (r . Spearman 0.05, $p=0.7$)



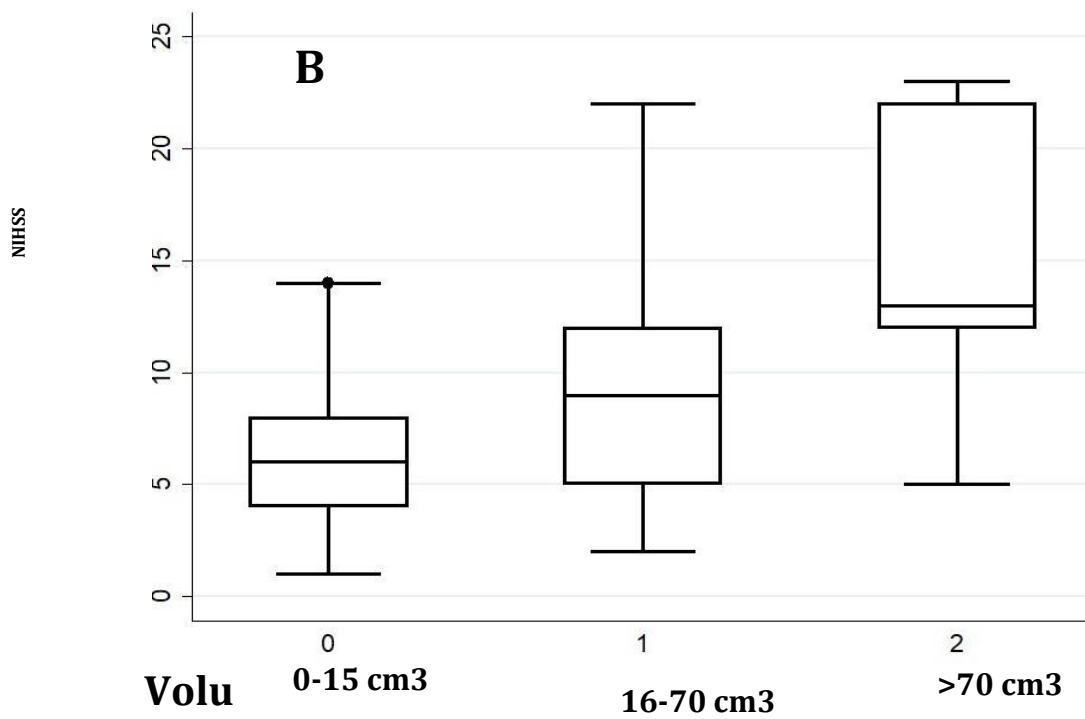


Figura 12. Correlación entre volumen de infarto cerebral y NIHSS. (*r. Spearman 0.46, $p=0.0002$*)

A. Gráfica de dispersión, B. Diagrama de caja.

7. Discusión

Existe evidencia de que los niveles de NfL pueden incrementarse con el transcurso del tiempo en los pacientes con infarto cerebral, incluso hasta por 3 meses. (10)

En un estudio previo se encontró que los niveles de neurofilamento eran más altos en el día 7 de evolución del infarto cerebral, a diferencia de nuestro estudio en donde observamos que los niveles de neurofilamento eran mayores en el día 5. (12).

La relación entre volumen de infarto cerebral y niveles de neurofilamento que encontramos contrasta con un estudio cohorte en el cual esta asociación no se identificó, sin embargo, en ese estudio la medición del volumen se hizo de manera semicuantitativa y las tomas de muestra para el análisis se realizaron en las primeras 24 horas. (13)

CAPÍTULO VIII

8. Conclusión

La presencia y la cantidad de daño neuroaxonal estimado por los niveles en sangre de NfL correlacionaron con el volumen de infarto cerebral y la severidad clínica. No encontramos relación con el pronóstico funcional a los tres meses.

CAPÍTULO IX

9. Anexos

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Correlación directa entre volumen de infarto cerebral isquémico medido en Resonancia magnética y niveles séricos de neurofilamento.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Fernando Góngora Rivera
Servicio / Departamento	Departamento de Medicina Interna
Teléfono de Contacto (disponible las 24 horas)	8111298325
Persona de Contacto	José Luis Ossa Nájera
Versión de Documento	5
Fecha de Documento	11/Sept/2020

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es saber si ciertas moléculas que se encuentran en la sangre (llamadas neurofilamentos) se asocian con el daño en el cerebro causado por la embolia.

Se le pide participar porque usted participó previamente en un estudio (Asociación entre infarto cerebral isquémico y la placa carotídea con la severidad de periodontitis) en donde se recolectaron muestras de sangre.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera, predecir con una muestra de sangre la cantidad de daño que se produjo en el cerebro y el grado de afectación que tendrá a largo plazo para sus actividades.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 2 meses. Sin embargo, no se realizarán procedimientos nuevos en Usted, únicamente se le pide su consentimiento para hacer uso de muestras de sangre ya obtenidas en el estudio previo. Se incluirán 87 pacientes.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión son los siguientes: ser un paciente mayor a 18 años, tener diagnóstico de infarto cerebral agudo isquémico o embolia confirmado con Resonancia magnética cerebral. Y haber participado en el estudio "Asociación entre infarto cerebral isquémico y la placa carotídea con la severidad de periodontitis".

Los criterios de exclusión son que el paciente no tenga una causa encontrada de su infarto o embolia cerebral.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio no se le proporcionará tratamiento, únicamente se le pide su consentimiento para hacer uso de muestras de sangre ya obtenidas.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Para esta investigación se usará una muestra de su sangre para medir neurofilamento en sangre. Esta muestra de sangre se extrajo con su autorización en un estudio previo y ahora se le pide permiso para realizar este nuevo estudio de investigación.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Este estudio no contempla ningún procedimiento adicional, en caso de que desee participar únicamente tiene que autorizar que sus muestras obtenidas en el estudio previo, puedan ser utilizadas ahora en este estudio. No se tomarán nuevas muestras de sangre.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Para este estudio no se realizará ningún procedimiento que lo ponga en riesgo o le ocasione molestias.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios para Usted de este estudio, incluyen el saber los resultados de nuestro estudio y sus niveles de las sustancias estudiadas en la sangre.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos a comprender mejor el comportamiento de estas sustancias en la enfermedad que usted padece.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Como no se le proporcionará tratamiento como parte de este estudio no se le ofrecen alternativas, sin embargo Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenará ninguna muestra de sangre o tejido para futuras investigaciones.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

No se prevén eventos adversos porque Usted participe en el estudio debido a que no se realizará ningún procedimiento, únicamente se le pide su consentimiento para que nos permita utilizar sus muestras ya recolectadas.

En caso de que Usted se vea afectado por su participación en este estudio, se le proporcionará tratamiento médico necesario en el Hospital Universitario sin costo alguno.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 81 8329 4000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ Mi participación es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- ☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.

☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

CAPÍTULO X

10. Bibliografía

1. GPC: Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad vascular cerebral isquémica ISBN: 978-607-7790-40-2.
2. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005 Óscar Velázquez Monroy,* archivos de cardiología de México.
3. Monroy, Ó. V., Aldatz, F. S. B., Guerra, A. F. R., Verdejo, J., Bello, M. Á. M., Violante, R., ... & Esqueda, A. L. (2007). Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. *Archivos de cardiología de México*, 77(1), 31-39.
4. Cantú-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, Ruano A, Quiñones G, Arzola J, Morgenstern LB. HospitalizedStrokeSurveillance in theCommunityof Durango, Mexico. TheBrainAttackSurveillance in Durango Study. *Stroke* (2010); 41: 878-84
5. Cantú-Brito, C., Ruiz-Sandoval, J. L., Chiquete, E., Arauz, A., León-Jiménez, C., Murillo-Bonilla, L. M., ... & Rodríguez-Leyva, I. (2011). Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Revista mexicana de neurociencia*, 12(5), 224-234.
6. Estadísticas sobre mortalidad general. SINAIS, México, 2008. URL: <http://sinais.salud.gob.mx>.
7. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilamentprotein in cerebrospinal fluid: a potentialmarkerofactivity in multiplesclerosis. *J Neurol NeurosurgPsychiatry*. (1998) 64:402–4. doi: 10.1136/jnnp.64.3.402
8. Cairns NJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Thecytoskeleton in neurodegenerativediseases. *J Pathol*. (2004) 204:438–49. doi: 10.1002/path.1650
9. Chevalier-Larsen E, Holzbaur EL. Axonal traChevalier-Larsen E, Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerativedisease. *BiochimBiophys Acta*. (2006) 1762:1094–108. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.04.002
10. Karlsson JE, Rosengren LE, Haglid KG. Quantitative and qualitativealterationsof neuronal and glial intermediatefilaments in ratnervoussystem after exposure to 2,5-hexanedione. *J Neurochem*. (1991) 57:1437–44. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08311.x
11. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelso C. Patientswithamyotrophic lateral sclerosis and otherneurodegenerativediseaseshaveincreasedlevelsofneurofilamentprotein in CSF. *J Neurochem*. (1996) 67:2013–8. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052013.x
12. Tiedt S, Duering M, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, et al. Serumneurofilament light: A biomarkerofneuroaxonalinjury after ischemicstroke. *Neurology*. (2018) 91:e1338–e47. doi: 10.1212/WNL.0000000000006282

13. Feneberg E, Oeckl P, Steinacker P, Verde F, Barro C, Van Damme P, et al. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. (2018) 90:e22–30. doi: 10.1212/WNL.0000000000004761
14. Meeter LH, Dopfer EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, et al. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. (2016) 3:623–36. doi: 10.1002/acn3.325
15. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schadelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. (2017) 81:857–70. doi: 10.1002/ana.24954
16. Basal E, Zalewski N, Kryzer TJ, Hinson SR, Guo Y, Dubey D, et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. *Neurology*. (2018) 91:e1677–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000006435
17. Mariotto S, Farinazzo A, Magliozzi R, Alberti D, Monaco S, Ferrari S. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. (2018) 23:174–7. doi: 10.1111/jns.12279
18. Piehl F, Kockum I, Khademi M, Blennow K, Lycke J, Zetterberg H, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapy to fingolimod. *Mult Scler*. (2018) 24:1046–54. doi: 10.1177/1352458517715132
19. Onatsu, J., Vanninen, R., Jäkälä, P., Mustonen, P., Pulkki, K., Korhonen, M., ... Taina, M. (2019). *Serum Neurofilament Light Chain Concentration Correlates with Infarct Volume but Not Prognosis in Acute Ischemic Stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.
20. Gaetani L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;0:1–12. doi:10.1136/jnnp-2018-320106
21. Dr. Eddie Alberto Favela Pérez, Dr. José Luis Gutiérrez Barbosa. (2014). Diagnóstico y Tratamiento de la HIPERTENSIÓN ARTERIAL en el Primer Nivel de Atención. 2014, de Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Sitio web: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/076-GCP__HipertArterial1NA/HIPERTENSION_EVR_CENETEC.pdf
22. Drogas. Secretaría General de Sanidad y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. 2008.
23. Alvin C. Powers (2016). «Capítulo 417: Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología». En Kasper, Dennis; Fauci, Anthony; Hauser, Stephen; Longo, Dan; Jameson, J. Larry; Loscalzo, Joseph. Harrison.

Principios de Medicina Interna, 19e (19e edición). McGRAW-HILL
INTERAMERICANA EDITORES, S.A



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. FERNANDO MONTES TAPIA

Secretario Académico del Área Clínica

Presente.-

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "Correlación directa entre volumen de Infarto Cerebral Isquémico Medido en Resonancia Magnética y Niveles Séricos De Neurofilamento" cuyo autor es el Dr. José Luis Ossa Nájera del programa "Especialidad de Medicina Interna", ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 27% de similitud y después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedó a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente

"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey, N.L. a 18 de enero de 2021

DR. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA

Coordinador de Investigación

Departamento de Medicina Interna

c.c.p Jefe del Departamento de Jefatura de Medicina Interna (Dr. med. Homero Nañez Terreros)

c.c.p. Jefe del Programa de Enseñanza de Posgrado de Medicina Interna (Dr. Francisco Moreno Hoyos)

Depto. de
Medicina Interna

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tels. 81 8333 7798 y 81 8348 8928
E-mail: medicinainterna.hu@uanl.mx



INFORME DE ORIGINALIDAD

27 %

INDICE DE SIMILITUD

26 %

FUENTES DE
INTERNET

13 %

PUBLICACIONES

15 %

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

2%

★ www.globalnpo.org

Fuente de Internet

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 5 words

Excluir bibliografía

Apagado